



Maintient de la fécondation in vitro ou conversion en insémination intra-utérine chez les "mauvaises répondeuses" ?

Marine Quinquin

► To cite this version:

Marine Quinquin. Maintient de la fécondation in vitro ou conversion en insémination intra-utérine chez les "mauvaises répondeuses" ?. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-01010378

HAL Id: dumas-01010378

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01010378>

Submitted on 19 Jun 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS

Faculté de médecine de NICE

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

DES de Gynécologie Obstétrique

Présentée et soutenue publiquement le 22 novembre 2013 par

Mlle Marine QUINQUIN

Née le 13/10/1986 à Béziers.

**Maintien de la fécondation in vitro ou conversion en insémination
intra-utérine chez les « mauvaises répondeuses » ?**

Jury de thèse

Président du Jury : Monsieur le Professeur André BONGAIN

Assesseur : Monsieur le Professeur Patrick BAQUE

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Olivier MIALON

Assesseur : Monsieur le Professeur Jean-François MICHIELS

Assesseur : Madame le Docteur Véronique ISNARD

UNIVERSITE DE NICE-SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTE DE MEDECINE

Liste des professeurs au **1er mars 2013** à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen M. BAQUÉ Patrick

Assesseurs M. BOILEAU Pascal
M. HEBUTERNE Xavier
M. LEVRAUT Jacques

Conservateur de la bibliothèque M. SCALABRE Grégory

Chef des services administratifs Mme HIZEBRY Valérie

Doyens Honoraires M. AYRAUD Noël
M. RAMPAL Patrick

Professeurs Honoraires

M. BALAS Daniel
M. BLAIVE Bruno
M. BOQUET Patrice
M. BOURGEON André
M. BRUNETON Jean-Noël
Mme BUSSIERE Françoise
M. CHATEL Marcel
M. COUSSEMENT Alain
M. DARCOURT Guy
M. DELMONT Jean
M. DEMARD François
M. DOLISI Claude
M. FREYCHET Pierre
M. GILLET Jean-Yves
M. GRELLIER Patrick
M. HARTER Michel
M. INGLESAKIS Jean-André

M. LALANNE Claude-Michel
M. LAMBERT Jean-Claude
M. LAPALUS Philippe
M. LAZDUNSKI Michel
M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. LE BAS Pierre
M. LE FICHOUX Yves
M. LOUBIERE Robert
M. MARIANI Roger
M. MASSEYEFF René
M. MATTEI Mathieu
M. MOUIEL Jean
Mme MYQUEL Martine
M. OLLIER Amédée
M. SCHNEIDER Maurice
M. SERRES Jean-Jacques
M. TOUBOL Jacques
M. TRAN Dinh Khiem
M. ZIEGLER Gérard

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
M. EMILIOZZI Roméo
M. GASTAUD Marcel
M. GIRARD-PIPAU Fernand
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. POIREE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. BENCHIMOL Daniel	Chirurgie Générale (53.02)
M. CAMOUS Jean-Pierre	Thérapeutique (48.04)
M. DELLAMONICA Pierre	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. DESNUELLE Claude	Biologie Cellulaire (44.03)
Mme EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M. FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de Reproduction (54.05)
M. FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M. FRANCO Alain	Gériatrie et Biologie du vieillissement (53-01)
M. GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M. GERARD Jean-Pierre	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M. GRIMAUD Dominique	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. HEBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M. HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénéréologie (50.03)
Mme LEBRETON Elisabeth	Chirurgie Plastique,Reconstructrice,Esthétique (50.04)
M. ORTONNE Jean-Paul	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M. PRINGUEY Dominique	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M. THYSS Antoine	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. VAN OBBERGHEN Emmanuel	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)

PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

M. AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M. BATT Michel	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M. BERARD Etienne	Pédiatrie (54.01)
M. BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M. BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M. BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme CRENESSE Dominique	Physiologie (44.02)
M. DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M. DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M. DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M. ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
M. GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M. GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M. HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
Mme ICHAI Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M. MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M. MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M. MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M. MOUNIER Nicolas	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)
M. PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M. PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
Mme PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)

M. QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M. RAUCOULES-AIME Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
Mme RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M. ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M. ROSENTHAL Eric	Médecine Interne (53.01)
M. SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M. TRAN Albert	Hépato-Gastroentérologie (52.01)

PROFESSEURS DEUXIÈME CLASSE

M. ALBERTINI Marc	Pédiatrie (54.01)
Mme ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M. BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
M. BAQUE Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
Mme BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M. BOUTTE Patrick	Pédiatrie (54.01)
Mlle BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M. CANIVET Bertrand	Médecine Interne (53.01)
M. CARLES Michel	Anesthésiologie réanimation (48.01)
M. CASSUTO Jill-Patrice	Hématologie et Transfusion (47.01)
M. CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M. CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M. DUMONTIER Christian	Chirurgie Plastique (50.04)
M. FERRARI Emile	Cardiologie (51.02)
M. FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48.04)
M. FREDENRICH Alexandre	Endocrinologie, Diabète, Maladies métaboliques (54.04)
Mlle GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M. GUERIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M. HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M. JOURDAN Jacques	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)
M. LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M. PASSERON Thierry	Dermato-Vénéréologie (50.03)
M. PRADIER Christian	Epidémiologie, Economie de Santé Prévention (46.01)
M. ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M. ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M. RUIMY Raymond	Bactériologie – virologie (45.01)
M. SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète, Maladies Métaboliques (54.04)
M. STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M. THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)
M. TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M. VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire (51.03)

PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. SAUTRON Jean-Baptiste	Médecine Générale
--------------------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ALUNNI-PERRET Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOLIEL José	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	BERNARD-POMIER Ghislaine	Immunologie (47.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
Mme	BUREL-VANDENBOS Fanny	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
M.	DOGLIO Alain	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	DONZEAU Michèle	Biologie du Développement et Reproduction (54.05)
M.	FOSSE Thierry	Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
M.	FRANKEN Philippe	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	GARRAFFO Rodolphe	Pharmacologie Fondamentale (48.03)
M.	GIUDICELLI Jean	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
Mme	HINAULT Charlotte	Biochimie et Biologie Moléculaire (44.01)
Mlle	LANDRAUD Luce	Bactériologie-Virologie (45.01)
Mme	LEGROS Laurence	Hématologie et Transfusion (47.01)
M.	MAGNE Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
Mme	MAGNIE Marie-Noëlle	Physiologie (44.02)
Mme	MUSSO-LASSALLE Sandra	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
M.	NAÏMI Mourad	Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
M.	PHILIP Patrick	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	POMARES Christelle	Parasitologie et Mycologie (45.02)
Mlle	PULCINI Céline	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROUX Christian	Rhumatologie (50.01)
M.	TESTA Jean	Epidémiologie-Economie Santé et Prévention (46.01)
M.	TOULON Pierre	Hématologie et Transfusion (47.01)

PROFESSEURS ASSOCIES

M.	DIOMANDE Mohenou	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	HOFLIGER Philippe	Médecine Générale
Mme	POURRAT Isabelle	Médecine Générale
Mme.	KLEEFIELD Sharon	Médecine Légale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale
M.	PAPA Michel	Médecine Générale

PROFESSEURS CONVENTIONNES DE L'UNIVERSITE

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	MAGNE Jacques	Biophysique
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

Maintien de la fécondation in vitro ou conversion en insémination intra-utérine chez les « mauvaises répondeuses » ?

Etude rétrospective observationnelle comparative multicentrique.

QUINQUIN Marine ¹, MIALON Olivier ¹, ISNARD Véronique ¹,
PARINAUD Jean ², LATTES Stéphanie ³, BONGAIN André ¹

¹ Service de Gynécologie Obstétrique, centre de Médecine et Biologie de la Reproduction. Hôpital de l'Archet 2, CHU Nice.

² Service de Gynécologie Obstétrique, centre de Médecine et Biologie de la Reproduction. Hôpital mère enfant Paule de Viguier. CHU Toulouse.

³ Laboratoire de Biologie de la Reproduction. Hôpital de l'Archet 2, CHU Nice.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur André Bongain,

Qui me fait l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie pour la confiance que vous m'accordez, pour votre disponibilité et votre aide. L'internat passe vite et je vous suis reconnaissante de m'avoir incité à réaliser ce travail sans attendre. Veuillez trouver ici l'expression de mon plus profond respect.

A Monsieur le Docteur Olivier Mialon,

Pour avoir accepté de diriger ce travail et m'avoir guidé dans sa réalisation. Tu fais partie de ceux qui m'ont fait découvrir et aimer la PMA grâce à ton savoir, toujours à la pointe des dernières publications, ta bonne humeur et ton implication. Merci pour ces deux semestres, en espérant être à la hauteur dans les pages suivantes.

A Monsieur le Professeur Patrick Baqué,

Un grand merci pour avoir été disponible et accessible, c'est un honneur pour moi de vous compter parmi ce jury. Veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-François Michiels ,

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean Parinaud,

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce travail et de m'avoir reçu dans votre service. En vous souhaitant un bon et rapide rétablissement.

A Madame le Docteur Véronique Isnard,

Pour me faire l'honneur et le plaisir de participer à ce jury de thèse. Il y a un peu plus d'un an, j'avais promis de ne plus vous vouvoyer, mais la timidité et l'habitude faisant, ce fut un échec. J'ai donc passé ces six derniers mois à essayer de tourner mes phrases à la troisième personne mais c'était sans compter sur l'étape de ces remerciements... Votre expérience et votre répartie forcent le respect et celui que j'ai envers vous m'empêche de vous tutoyer aisément. Je vous remercie pour ces deux semestres passés en PMA, pour m'avoir fait découvrir et aimer cette discipline, en espérant qu'un peu de votre charisme m'accompagne dans ma future carrière.

A mes parents,

A ma mère, qui m'a toujours motivé et soutenu, grâce à qui j'en suis là aujourd'hui. Toutes les rentrées scolaires depuis le CP, tu me dis que ce n'est que le début, en P2, j'avais trouvé que tu exagérais pensant que tout était gagné mais non, tu avais raison. Aujourd'hui, j'ai quand même bon espoir de toucher au but... Merci pour tout. A mon père, à qui mes études ont souvent dû paraître obscures. Tu m'as toujours soutenu, sans poser de questions, même si parfois tu t'inquiétais, trouvant que je travaillais « trop ». Merci pour toujours être là.

A mon grand-père, qui m'a probablement transmis le gène de la médecine.

A mes sœurs, Anne-Laure et Bénédicte et à mes neveux pour leur soutien.

A Maxime, merci d'avoir été là tout au long de ce travail, d'être là aujourd'hui, ton soutien m'est le plus cher.

A Marion, Harriet et Camille, les éternelles depuis tant d'années.

A Charline, Constance et Tatiana : les trois autres mousquetaires ;) Merci pour ces trois années d'internat et les deux qui arrivent, vous êtes les meilleures !

Merci aussi à toute l'équipe du CHU : aux sages femmes et à la team gynéco pour m'avoir supporté au fil des semestres : Charlotte, Julie, Laurence, Mél, Caro, Alexis, Delphine, Clélia et les autres. Spécial dédicace à Béren pour les urgences en 1^{er} semestre et à Ouidade pour mon côté psychorigide en gynéco ! Sans oublier nos chefs : Sarah, Lyna, Maxence, Samir, Jérôme, Magalie, Cynthia et L.Clerte.

A toute l'équipe de PMA. Médecins, sages femmes, techniciens, aides soignants, secrétaires: restez comme vous êtes, tout est parfait dans le monde des Bisounours!

A Imène, pour tout ce que tu m'a appris, ta joie de vivre, sans oublier le petit Noé ;)

A Jean-Dominique, Mauricette, Véro Masse et G.Lizan, la fine équipe des attachés.

A Emmanuelle, Michèle, Mohammed et Stéphanie (merci +++ pour les stats ;).

A Cathy, Corinne, Emeline, Claire, Sandé : les meilleures sages-femmes !

A Jean-Philippe, Florent et Marine pour leurs gags divers et (a)variés... !

A Lolita, Mehen, Sabine, Hugo et Sébastien pour la rapidité de leurs IIU ;)

A Laure, Valérie, Véronique et Séverine et les kilos de bilans à parapher !

A toutes celles et ceux qui m'ont marqué de Montpellier à Nice : Marie, Clément, Elodie, Pierre-Damien, Karim, Ben, Simon, Alfred, Thomas, Pierre, Jo, Marie-Hélène.

Enfin, au Docteur Sébastien Gonfrier, gériatre de son état, mais qui a consacré du temps à faire les statistiques d'une thèse de gynécologie, un grand merci.

LISTE DES ABREVIATIONS

AMH : Anti-Müllerian Hormone (Hormone Anti-Müllérienne)

AMP : Aide Médicale à la Procréation

β HCG : Human chorionic gonadotropin β (Hormone Chorionique Gonadotrope β)

CECOS : Centre d'Etude et de Conservation des Oeufs et du Sperme humain

CFA : Compte des Follicules Antraux

CHU : Centre Hospitalier et Universitaire

CNGOF : Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français

ESHRE : European Society of Human Reproduction and Embryology

E2 : 17 β Estradiol

FIV : Fécondation In Vitro

FM : Follicule Mature

FSH : Follicle-Stimulating Hormone (Hormone Folliculo-Stimulante)

GnRH : Gonadotropin-Releasing Hormone (Hormone de libération des Gonadotrophines Hypophysaires)

hCG : human Chorionic Hormone (Hormone Gonadotrophine Chorionique humaine)

hMG : human Menopausal gonadotropin (Hormone Gonadotrophine Humaine issue de femme Ménopausée)

HSG : Hystérosalpingographie

IAC : Insémination Artificielle avec sperme du Conjoint

ICSI : Intracytoplasmic sperm Injection (Injection Intra-Cytoplasmique de Spermatozoïde)

IUI : Insémination Intra-Utérine

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

LH : Luteinizing Hormone (Hormone Lutéinisante)

OATS : Oligo-Asthéno-Térato-Spermie

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PMA : Procréation Médicalement Assistée

POR : Poor Ovarian Response (Réponse Ovarienne Insuffisante)

TMS : Test de Migration Survie

TABLE DES MATIERES

I- RESUME	15
II- INTRODUCTION	16
II-1) Problématique	16
II-2) L'infertilité et ses causes	17
II-2 a) Infertilité d'origine féminine	18
II-2 b) Infertilité d'origine masculine	19
II-2 c) Exploration du couple infertile	19
II-3) Les différentes techniques de PMA	20
II-3 a) Insémination intra-utérine (IIU)	21
II-3 b) Fécondation in vitro (FIV)	22
• La technique	22
• Préparation de sperme	23
• Stimulation ovarienne multi-folliculaire	23
• Monitoring de l'ovulation	25
II-4) La réponse ovarienne insuffisante en FIV: « Poor Ovarian Response »	25
II-4 a) Définition : critères de Bologne	25
II-4 b) « Mauvaises répondeuses » et insuffisance ovarienne	27
II-4 c) Evaluation de la réserve ovarienne	28
• Evaluation clinique de la réserve ovarienne	28
• Marqueurs biologiques de l'insuffisance ovarienne : FSH et AMH	28
• Marqueur échographique : Compte des Follicules Antraux (CFA)	30
II-5) Les différentes options de prise en charge face à une réponse ovarienne insuffisante	31
II-5 a) Conversion du cycle en insémination intra-utérine (IIU)	31
II-5 b) Maintien de la ponction en vue de la Fécondation In Vitro (FIV)	32
II-5 c) Annulation du cycle	32
II-6) Justification de l'étude	33

III- MATERIELS ET METHODES	34
III-1) Schéma de l'étude	34
III-2) Objectifs principal et secondaires	34
III-3) Critères d'inclusion et d'exclusion	35
III-4) Protocoles de stimulation	35
III-4 a) Protocole agoniste	35
III-4 b) Protocole antagoniste	36
III-4 c) Monitoring et stimulation ovarienne	37
III-4 d) Issue de la stimulation	38
• Maintien de la ponction folliculaire	38
• Conversion en insémination	39
• Annulation de la tentative	39
III-5) Paramètres et valeurs retenus et évalués au cours de l'étude	39
III-5 a) Antécédents et bilan de base du couple	39
III-5 b) Paramètres retenus au cours du cycle de stimulation	41
III-5 c) Résultats évalués	41
III-6) Analyses statistiques	41
IV- RESULTATS	42
V- DISCUSSION	45
VI- CONCLUSION	49
VII- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	50
VIII- SERMENT D'HIPPOCRATE	55

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Répartition globale des principales causes d'infertilité	17
Figure 2 : Répartition des différentes causes d'infertilité féminines	18
Figure 3 : Axe hypothalamo-hypophysaire: stimulation ovarienne et rétrocontrôle	20
Figure 4 : Les différentes étapes schématisées d'une insémination intra-utérine	21
Figure 5 : Schéma représentant la rencontre des gamètes en FIV classique	22
Figure 6 : Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde au microscope	23
Figure 7 : Les différentes étapes schématisées d'une FIV	24
Figure 8 : Protocole de stimulation en FIV avec agoniste de la GnRH	36
Figure 9 : Protocole de stimulation en FIV avec antagoniste de la GnRH	37
Figure 10 : Schéma représentant la ponction folliculaire écho-guidée	38
Figure 11 Répartition des cycles inclus dans l'étude et résultats en terme de naissances vivantes.	42
Tableau 1: Définition d'une réponse ovarienne insuffisante selon les critères de Bologne, 2010	26
Tableau 2: Taux d'AMH sérique au 50 ^{ème} percentile selon l'âge dans une population de femme fertiles (Masse et al 2011)	29
Tableau 3: Tableau représentant les caractéristiques de la population maintenues en FIV vs conversion en IIU selon la réponse folliculaire	43
Tableau 4: Issues de grossesse en cas de maintien de la FIV et de conversion en IIU selon la réponse folliculaire	44
Tableau 5: Taux de naissances vivantes selon l'âge et le nombre d'ovocytes recueillis (Sunkara et al 2011)	45
Tableau 6: Revue de la littérature : conversion FIV en IIU en présence d'un ou deux follicule(s) mature(s)	47

I- RESUME

Objectif : Comparer le maintien de la fécondation in vitro (FIV) et la conversion en insémination intra-utérine (IIU) en cas de réponse ovarienne insuffisante chez les « mauvaises répondeuses » (critères de Bologne).

Matériels et méthodes : Etude comparative rétrospective et multicentrique réalisée de janvier 2010 à décembre 2012. Analyse de 243 cycles initiés en vue d'une FIV et marqués par une réponse ovarienne insuffisante (< 3 follicules ≥ 16 mm lors du déclenchement).

Résultats : 127 ponctions ont été maintenues, 82 tentatives converties en IIU et 34 cycles annulés. Après stratification selon le nombre de follicules matures (FM), les pics d'estradiol ($E2 = 453$ vs 579 pg/mL; $p=0,03$ pour 1 FM et 545 vs 689 pg/mL ; $p=0,02$ pour 2 FM) et la posologie de gonadotrophine (275 vs 295 UI/j ; $p=0,03$ pour 2 FM) étaient inférieurs en cas de conversion en IIU par rapport à la FIV. Les taux de grossesses biochimiques, cliniques et de naissances vivantes étaient comparables quelle que soit la technique. Cependant une tendance en faveur du maintien de la FIV semble ressortir quand 2 FM sont présents (8,8% de naissances en FIV vs 0% en IIU; $p=0,09$). Aucune grossesse n'a été obtenue suite à une annulation de tentative.

Conclusion: En cas de recrutement monofolliculaire et en accord avec la littérature, aucune des deux techniques entre FIV et IIU n'a démontré sa supériorité dans notre étude. Si 2 FM sont présents, nos résultats suggèrent des taux de naissances supérieurs en FIV par rapport à l'IIU mais sans atteindre la significativité. Une stratégie thérapeutique pourrait donc être de convertir en IIU les tentatives de FIV n'aboutissant qu'à 1 FM pour des raisons économiques et de risque iatrogène. Une discussion au cas par cas s'impose en revanche si 2 FM sont obtenus.

II- INTRODUCTION

II-1) Problématique :

Selon la loi de bioéthique de 2004 révisée en 2011 (code santé publique article L.2141.2 modifié par LOI n°2011-814 du 7 juillet 2011 - art. 33), la procréation médicalement assistée ou PMA est destinée à répondre à la demande parentale d'un couple. Elle a pour objectif de remédier à l'infertilité dont le caractère pathologique a été médicalement diagnostiqué. En France, selon les derniers chiffres disponibles, l'aide médicale à la procréation a permis la naissance de plus de 22.000 enfants en 2010, soit 2,7% de l'ensemble des naissances. Les différentes pratiques cliniques et biologiques d'AMP se sont considérablement perfectionnées ces dernières années. Actuellement, les techniques disponibles vont de la simple induction de l'ovulation à la fécondation in vitro (FIV) avec injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde (ICSI).

A travers cette étude, nous nous sommes intéressés aux patientes débutant un protocole de FIV chez qui la réponse ovarienne a été insuffisante malgré un traitement hormonal à forte dose. Pour cette catégorie de patientes, appelées « mauvaises répondeuses », la poursuite de la FIV est légitimement remise en cause. Actuellement, cette situation complique 5 à 18% des FIV et aucun consensus de prise en charge n'existe. La gestion de ces patientes représente donc une importante problématique en PMA. Trois alternatives sont possibles : poursuivre la FIV, convertir la tentative en insémination intra-utérine (IIU) ou l'annuler. Il semble intéressant d'étudier rétrospectivement les résultats en terme de grossesse selon la stratégie choisie afin de pouvoir optimiser la prise en charge ultérieure de ces patientes.

La PMA s'adresse principalement aux couples infertiles mais avant d'entreprendre une prise en charge, il est important d'évoquer et de rechercher une cause à cette infertilité.

II-2) L'infertilité et ses causes :

Selon l'OMS, on parle d'infertilité lorsqu'un couple désireux d'avoir un enfant ne parvient pas à obtenir de grossesse après un an de rapports sexuels réguliers non protégés. Il est donc conseillé au couple de consulter un spécialiste après un an de rapports réguliers en l'absence de grossesse. Ce délai est raccourci à six mois si la femme est âgée de plus de 35 ans, en cas d'antécédent gynécologique notable ou de trouble ovulatoire.

En France, on considère aujourd'hui qu'un couple sur six consulte pour infertilité.

Environ 30% des infertilités sont d'origine exclusivement féminines, 30% exclusivement masculines, 30% sont d'origine mixte et on estime que dans 10% des cas aucune cause n'est retrouvée (figure 1) [1].

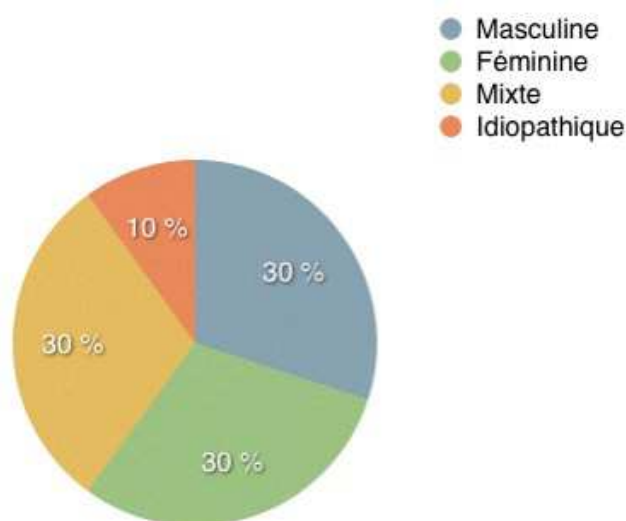


Figure 1 : Répartition globale des principales causes d'infertilité.

II-2 a) Infertilité d'origine féminine :

Les principales causes d'infertilité féminines sont liées à (figure 2) :

- des troubles ovulatoires : spanioménorrhée ou cycles courts ≤ 26 jours faisant suspecter une insuffisance ovarienne débutante.
- une obstruction tubaire uni ou bilatérale pouvant être proximale ou distale suite à une infection génitale pouvant être passée inaperçue.
- des anomalies cervico-utérines : sténose du col utérin suite à une conisation ou présence d'une cloison intra utérine congénitale, d'un myome ou d'un polype gênant l'implantation embryonnaire.
- une endométriose : créant un contexte inflammatoire qui favorise l'infertilité auquel peut se rajouter une obstruction tubaire ou un dysfonctionnement ovarien en raison des lésions.
- l'âge, qui joue un rôle majeur après 35 ans. En effet, le taux de fécondité par cycle d'une femme en bonne santé de moins de 25 ans est d'environ 20 à 25%, il chute à 12% à 35 ans et à 6% à 40 ans [1].

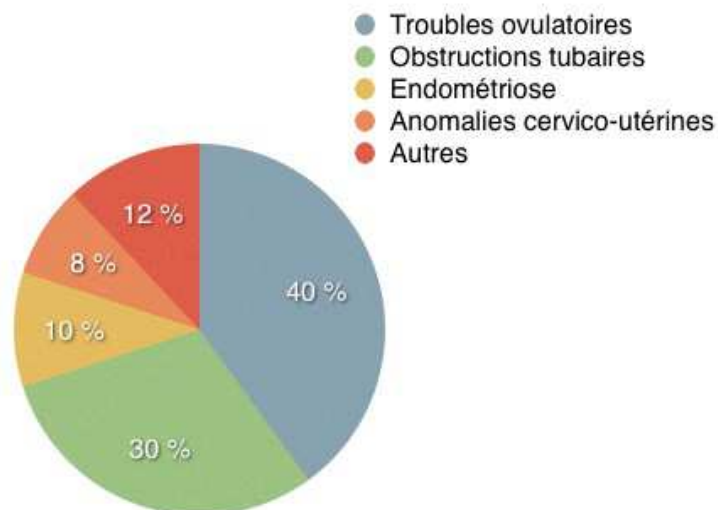


Figure 2 : Répartition des différentes causes d'infertilité féminines.

II- 2 b) Infertilité d'origine masculine :

Chez l'homme, on ne dispose pas de données épidémiologiques précises sur les différentes causes d'infertilité. On peut cependant isoler des étiologies obstructives, non obstructives et mixtes pouvant entraîner une altération du sperme (OATS, cryptozoospermie ou azoospermie). Néanmoins, dans l'état actuel des connaissances, aucune cause n'est trouvée à l'issue d'un bilan d'altération spermatique dans près d'un cas sur deux.

II- 2 c) Exploration du couple infertile :

L'exploration du couple infertile va orienter le spécialiste et lui permettre de choisir la technique de procréation médicalement assistée la mieux adaptée. Cette démarche diagnostique est guidée par les recommandations du Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français (CNGOF) réactualisées en 2010 [1]. Elle associe un interrogatoire et un examen clinique complet du couple ainsi que la réalisation d'un bilan biologique et échographique de base.

Chez la femme :

- un bilan hormonal en début de cycle (J3) avec dosage des taux de FSH, E2, et LH permet l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophysaire (figure 3).
- une échographie pelvienne avec bilan morphologique et compte des follicules antraux (CFA) sur les deux ovaires.
- un dosage de l'AMH plasmatique
- une hystérosalpingographie (HSG) pour étudier la perméabilité tubaire.

Ces examens permettent d'évaluer le passage tubaire et la réserve ovarienne féminine sur laquelle nous reviendrons ultérieurement.

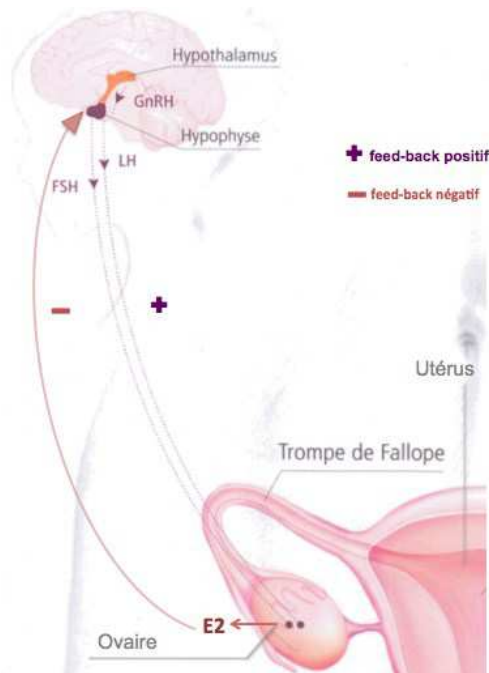


Figure 3: Axe hypothalamo-hypophysaire: stimulation ovarienne et rétrocontrôle.

Chez l'homme :

- un spermogramme, un spermocytogramme, sont indiqués, ainsi qu'un test de migration survie (TMS) avant toute prise en charge en AMP.

En cas d'anomalies retrouvées, d'autres investigations pourront être menées ultérieurement : caryotype, échographie testiculaire, bilan hormonal masculin, bilan endoscopique d'infertilité, IRM pelvienne...

II-3) Les différentes techniques de PMA :

L'assistance médicale à la procréation désigne l'« ensemble des procédures médicales permettant la conception in vitro, le transfert embryonnaire, l'insémination artificielle, ainsi que toutes les techniques d'effet équivalent permettant la procréation en dehors du processus naturel » (art. L152-1 et L152-2 de la loi du 29/07/1994).

II-3 a) Insémination intra-utérine :

Une aide médicale à la procréation consiste à favoriser voire même à provoquer la fécondation c'est à dire la fusion entre deux gamètes mâle et femelle. La méthode la plus simple est l'insémination intra utérine (IIU) qui consiste à déposer des spermatozoïdes à haut potentiel fécondant dans la cavité utérine 36h après avoir déclenché l'ovulation par gonadotrophines chorioniques : hCG (figure 4). On peut ainsi optimiser les chances de grossesse dans un contexte défini d'hypofertilité : perméabilité tubaire et absence d'anomalies majeures des paramètres masculins (spermogramme et TMS). En cas de retard de règles après l'insémination, un test de grossesse sera réalisé.

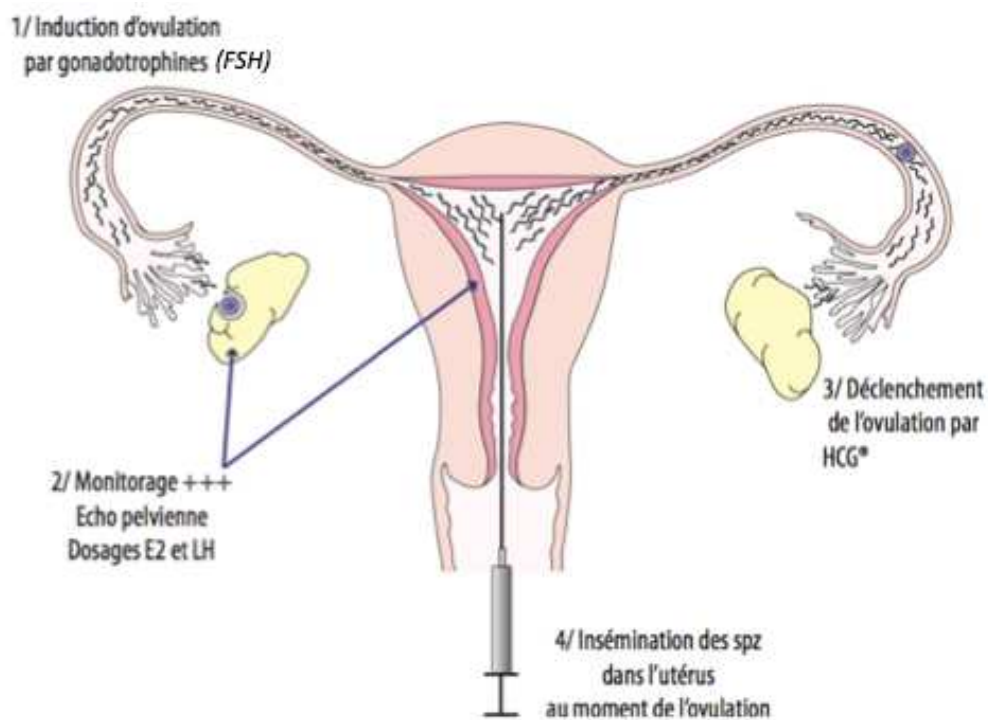


Figure 4 : Les différentes étapes schématisées d'une insémination intra-utérine.

II-3 b) Fécondation in vitro (FIV) :

- La technique :

Le principe de la FIV est de confronter les gamètes mâle et femelle en dehors de l'appareil génital féminin et d'obtenir ainsi un embryon qui pourra secondairement être transféré dans l'utérus maternel. La FIV classique permet de pallier une obstruction tubaire ou une altération modérée du sperme. Elle consiste à mettre un ovocyte en présence de nombreux spermatozoïdes (figure 5), alors que l'Injection Intra Cytoplasmique de Spermatozoïde (ICSI) consiste à directement injecter un spermatozoïde préalablement choisi au sein de l'ovocyte pour obtenir l'embryon (figure 6). Elle sera indiquée en cas d'anomalies majeures des paramètres spermatiques.

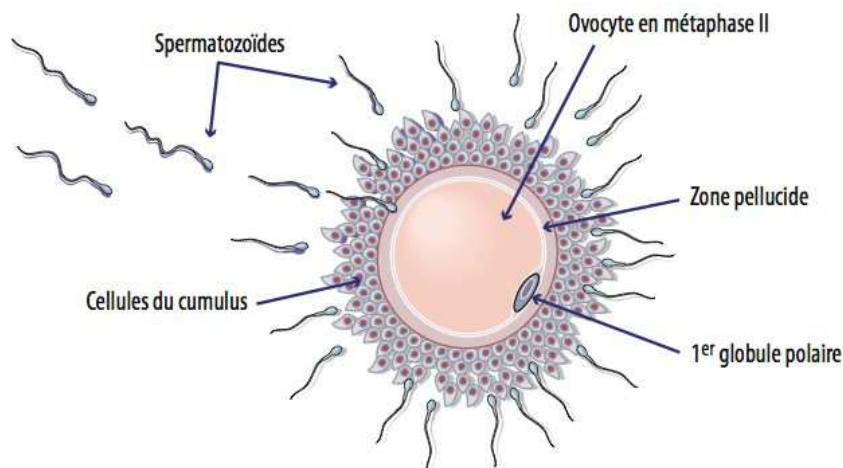


Figure 5 : Schéma représentant la rencontre des gamètes en FIV classique.

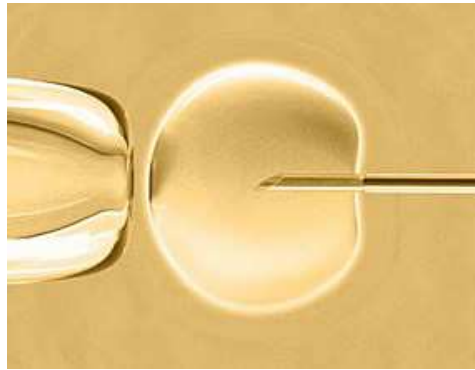


Figure 6 : Injection intra-cytoplasmique de spermatozoïde au microscope : ICSI.

Dans l'idéal autant d'embryons que d'ovocytes sont obtenus par cette technique. Un ou deux embryons sont ensuite transférés dans l'utérus maternel à l'aide d'un cathéter deux à six jours après la fécondation. S'il existe des embryons surnuméraires, ils pourront être congelés. Un test de grossesse sera réalisé deux semaines après le transfert embryonnaire.

- Préparation du sperme :

La FIV implique le prélèvement de gamètes matures chez l'homme, ce qui pose rarement problème. Hormis cas particuliers, un recueil de sperme est le plus souvent suffisant, ce dernier sera ensuite préparé au laboratoire selon la technique utilisée.

- Stimulation ovarienne multi-folliculaire :

Chez la femme, la FIV nécessitent de contrôler le recrutement folliculaire et l'ovulation. Des traitements hormonaux (gonadotrophines), sont donnés à la patiente pour bloquer et se substituer à son propre axe hypothalamo-hypophysaire selon différents protocoles. Les gonadotrophines utilisées sont de la FSH seule ou en association à la LH. Il s'agit d'hormones de synthèse obtenues par génie génétique ou par extraction urinaire.

En vue d'une FIV, une hyperstimulation ovarienne contrôlée est obtenue avec de fortes doses de gonadotrophines. L'objectif est de recruter suffisamment de follicules matures (diamètre $\geq 16\text{mm}$) pour recueillir 8 à 15 ovocytes permettant une meilleure probabilité de grossesse [2]. Une ovulation spontanée sera évitée grâce à l'association avec des agonistes ou antagonistes de la GnRH. La FIV implique donc de ponctionner les follicules ovariens matures de façon à recueillir les ovocytes qu'ils renferment pour les féconder au laboratoire. Ce geste se fait en ambulatoire sous anesthésie locale ou générale, il est réalisé sous contrôle échographique par voie endo-vaginale environ 36h après le déclenchement de l'ovulation par hCG. Celle-ci induit la maturation finale des follicules et permet la dissociation du complexe cumulo-ovocytaire dans le liquide folliculaire (Schéma récapitulatif : figure 7).

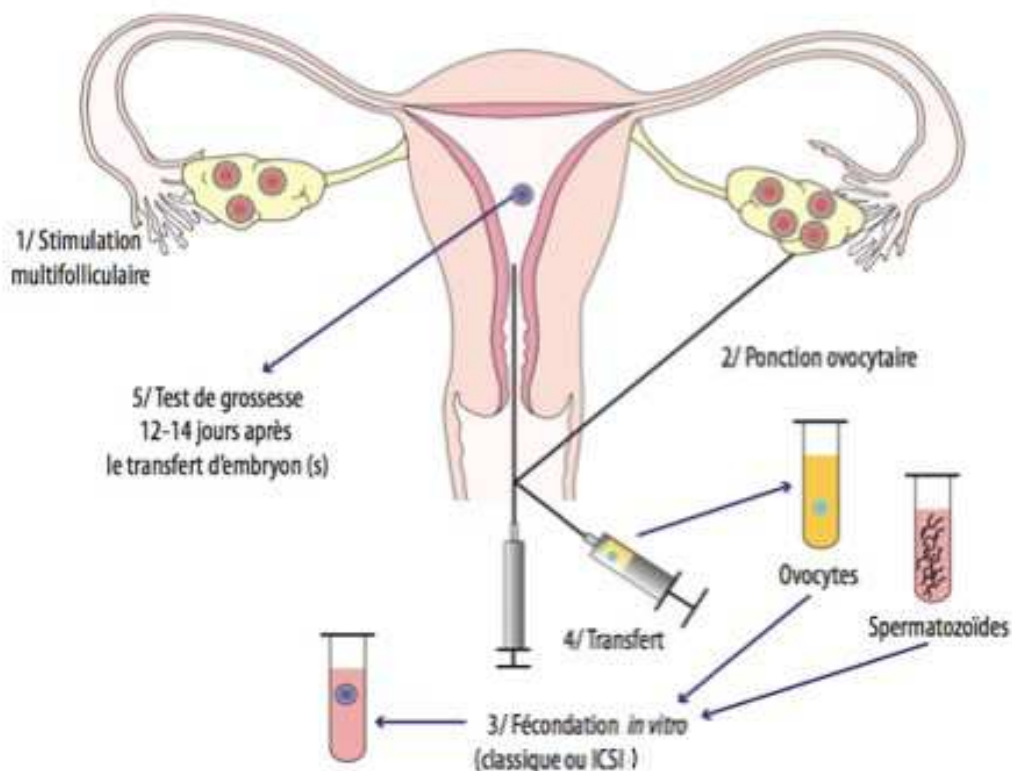


Figure 7 : Les différentes étapes schématisées d'une FIV.

- Monitoring de l'ovulation :

La stimulation ovarienne s'associe à un monitoring de l'ovulation par échographies pelviennes et contrôles sanguins réguliers. On surveille ainsi la croissance et le nombre de follicules, la qualité de l'endomètre ainsi que l'évolution des taux hormonaux d'estradiol, de LH et de progestérone. Cette surveillance permet d'adapter la posologie de gonadotrophines et de décider du jour du déclenchement une fois le nombre de follicules matures optimal atteint.

II-4) La réponse ovarienne insuffisante : « Poor Ovarian Response » (POR) :

II-4 a) Définition : critères de Bologne :

Actuellement dans le cadre de la PMA, on estime que 9 à 24% des patientes ne vont pas répondre de façon optimale à une stimulation ovarienne [3].

Elles représentent un groupe appelé « mauvaises répondeuses » dont la probabilité d'accouchement est faible.

La réponse ovarienne est très variable selon les individus, elle est multifactorielle et n'est pas toujours prévisible. Une réponse insuffisante a été décrite pour la première fois en 1983 [4] . Elle correspondait à un faible recrutement folliculaire associé à un taux d'estradiol abaissé lors d'une stimulation par FSH/HMG. Depuis, de nombreuses publications et presque autant de définitions portant sur les « mauvaises répondeuses » sont apparues. Cette hétérogénéité rendait difficile la comparaison entre les différentes études. Une réponse ovarienne insuffisante a été décrite comme correspondant à moins de 2-3-4 ou 5 follicules matures en échographie, à moins de 3 ou 4 ovocytes prélevés ou à une estradiolémie inférieure à 300 ou 1000 pg/mL [5].

En réponse à la demande d'harmonisation de la communauté scientifique, un groupe de travail s'est réuni autour de ce thème lors de l'European Society of Human Reproduction and Embryology : ESHRE en 2010 et une définition consensuelle de la réponse ovarienne insuffisante a été établie [6] (tableau 1).

<p>Une patiente pourra être reconnue comme <u>à risque de réponse ovarienne insuffisante</u> si au moins deux des critères suivants sont observés :</p> <ul style="list-style-type: none"> - âge ≥ 40 ans - antécédents de réponse insuffisante : ≤ 3 follicules recueillis avec un protocole de stimulation classique (≥ 150 UI par jour de gonadotrophines) - réserve ovarienne diminuée : CFA < 7 follicules antraux et/ou AMH $< 1,1\text{ng/mL}$
<p>De même, deux épisodes de réponse ovarienne insuffisante à deux stimulations maximales seront suffisants pour qualifier une patiente de « mauvaise répondeuse avérée » en l'absence de tout autre critère. Ce diagnostic avéré est donc un diagnostic rétrospectif.</p>
<p>Enfin, toute patiente de plus de 40 ans avec une altération de réserve ovarienne due à l'âge sera considérée par ce consensus comme une « mauvaise répondeuse attendue » indépendamment des critères de stimulation ovarienne.</p>

Tableau 1 : Définition d'une réponse ovarienne insuffisante selon les critères de Bologne, 2010.

Selon certains auteurs, une qualité ovocytaire médiocre s'associe à cette population ce qui conduit à un pronostic globalement péjoratif en terme d'accouchements [7]. A ce jour, le consensus de Bologne permet de mieux apprécier l'incidence des « mauvaises répondeuses » et de pouvoir comparer des groupes de patientes plus homogènes. En revanche, il n'existe toujours pas de définition permettant une évaluation qualitative de la réponse ovarienne dont seul l'âge demeure le meilleur marqueur prédictif.

II-4 b) « Mauvaises répondeuses » et insuffisance ovarienne :

En pratique courante d'assistance médicale à la procréation, on associe « mauvaises répondeuses » avec insuffisance ovarienne.

L'âge en est le principal facteur pronostic. Il a un effet délétère inéluctable sur la réserve ovarienne tant d'un point de vue quantitatif que qualitatif [8] . Cette réserve folliculaire est déterminante pour la fertilité spontanée et est soumise à une altération précoce qui débute dès le 5^{ème} mois de la vie intra-utérine [9]. Ainsi, le pool initial de 6 à 7 millions de follicules primordiaux décroît de façon inéluctable au cours de la vie et devient inférieur à 1000 à la ménopause. En effet, lors de chaque cycle menstruel naturel, le développement folliculaire sous l'influence des gonadotrophines hypophysaires, aboutit tous les mois à une ovulation. Ce phénomène implique le recrutement cyclique et l'entrée en croissance d'environ 1000 follicules primordiaux, une immense majorité d'entre eux évolue vers l'apoptose et quelques uns se différencient en follicules antraux.

Parfois, une décroissance anormalement rapide et/ou un pool initial d'emblée insuffisant peuvent aboutir à une insuffisance ovarienne avant 40 ans qui sera qualifiée de prématurée (IOP), sa fréquence est de l'ordre de 1 à 2% de la population féminine en France actuellement et elle reste idiopathique dans plus de 80% des cas [10].

Le désir d'enfant à un âge avancé est devenu aujourd'hui un phénomène de société et le recours à l'AMP pour infertilité liée à l'âge est en nette progression. La relation entre âge et réserve ovarienne est variable, d'autres marqueurs sont donc nécessaires pour l'évaluer et prédire « à priori » le risque de réponse insuffisante. Les plus pertinents sont l'Hormone Anti-Mullerienne (AMH) et le Compte des Follicules Antraux (CFA) [8] .

II-4 c) Evaluation de la réserve ovarienne :

De façon à proposer une stratégie de prise en charge optimale du couple, il est nécessaire d'évaluer la réserve ovarienne [1] au moyen d'un examen clinique, d'un bilan hormonal et d'une échographie.

- **Evaluation clinique de la réserve ovarienne :**

Le principal signe clinique à rechercher en faveur d'une diminution du pool ovocytaire est une irrégularité ou un raccourcissement des cycles inférieurs à 26 jours. En effet, une phase folliculaire raccourcie signe une diminution de la réserve ovarienne avec, selon certains auteurs, une durée réduite à 10 +/- 2 jours à 40 ans contre 16 +/- 4 jours avant 30 ans [11]. Les signes cliniques d'hypo-oestrogénie n'apparaissant que tardivement, d'autres marqueurs prédictifs plus précoces doivent donc être recherchés : il s'agit de marqueurs biologiques et échographique.

- **Marqueurs biologiques de l'insuffisance ovarienne : FSH et AMH :**

On sait depuis 1976 qu'un taux de FSH élevé (10 à 12 UI/L), pratiqué entre 2 à 4 jours après le début des règles, est associé à une diminution de la réserve ovarienne [12]. Son interprétation doit toujours être associée à une estradiolémie simultanée. Mais la FSH constitue un marqueur tardif dont l'élévation ne survient qu'une dizaine d'années avant la ménopause alors que l'insuffisance ovarienne débute déjà; de plus il existe une grande variabilité dans son dosage et un manque de reproductibilité. En revanche, son élévation au delà de 15 UI/L environ permet de récuser une prise en charge en AMP.

L'AMH est produite par les cellules de la granulosa des follicules primaires et des petits follicules antraux. Elle est dorénavant reconnue comme étant le principal mécanisme de régulation du recrutement folliculaire précoce et son taux reflète le pool de follicules primordiaux [13]. Son dosage présente l'intérêt d'être stable en intra et inter-cycle, ce qui le rend reproductible et réalisable à tout moment [14]. Il existe toutefois une hétérogénéité selon les kits de dosage utilisés. De plus, il semblerait que le taux d'AMH soit soumis à une régulation via la vitamine D, la correction d'une carence vitaminique saisonnière serait donc souhaitable avant toute interprétation [15]. Des valeurs de référence selon l'âge ont été établies en 2011 à partir d'une population de femmes fertiles au CHU de Nice [16] (tableau 2) :

Age	AMH moyenne (ng/mL)
< 20 ans	3,25
de 20 à 25 ans	2,98
de 25 à 30 ans	3,43
de 30 à 35 ans	1,50
de 35 à 40 ans	1,17
≥ 40 ans	0,81

Tableau 2 : Taux d'AMH sérique au 50^{ème} percentile selon l'âge dans une population de femmes fertiles au premier trimestre de grossesse (Masse et al, 2011)

Un taux inférieur à 0,5 ng/mL semble péjoratif en terme de recrutement multifolliculaire et rendrait difficile l'obtention de plus de trois follicules matures [17]. Mais il ne contre indique pas une prise en charge en PMA surtout chez la femme de moins de 35 ans. De même il n'existe pas de consensus pour déterminer une valeur seuil permettant de définir une « mauvaise répondeuse » [18]. Une AMH abaissée doit toujours être corrélée aux autres marqueurs de la réserve ovarienne : FSH et CFA.

- Marqueur échographique : le Compte des Follicules Antraux (CFA) :

Le CFA, est réalisé par échographie endo-vaginale en début de cycle. Il consiste à comptabiliser le nombre total de follicules mesurant entre 2 et 10 mm inclus selon les recommandations actuelles visant à limiter la variabilité inter opérateur [19]. Le seuil de normalité varie de 4 à 8 follicules par ovaire selon les équipes, un CFA abaissé est un marqueur d'insuffisance ovarienne plus précoce que la FSH et l'E2 en début de cycle. Il présente la même valeur prédictive négative que l'AMH quant au risque de mauvaise réponse à la stimulation hormonale [20] , et selon certains auteurs, il serait même un meilleur marqueur [21].

Ainsi une méta-analyse a démontré que les femmes dont le CFA était inférieur à quatre avait 37 fois plus de risque d'annulation de cycle pour réponse insuffisante [22]. Une évaluation directe de la cohorte folliculaire présente une meilleure valeur prédictive de la réponse ovarienne. C'est donc une diminution de l'AMH et du CFA qui prédit au mieux le risque de réponse ovarienne insuffisante [17, 23]. Cependant, ces tests ne disposent pas d'une valeur suffisante pour contre indiquer « a priori » une première tentative de FIV [8] ni pour prédire les chances de naissances vivantes après fécondation in vitro ou insémination artificielle, dont seul l'âge demeure prédictif [24, 25].

On peut ainsi évaluer « a priori » le risque de mauvaise réponse ovarienne avant d'entreprendre une tentative de stimulation et prévoir une prise en charge optimale de ces « mauvaises répondeuses attendues ».

Quant aux marqueurs de la réserve ovarienne en cours de stimulation, le nombre de follicules matures ≤ 3 est l'un des principaux outils diagnostic positif de la réponse ovarienne insuffisante « avérée » selon les critères de Bologne préalablement cités (tableau1).

II-5) Les différentes options de prise en charge face à une réponse ovarienne insuffisante :

On estime que 5 à 18% des FIV sont compliquées d'une réponse ovarienne insuffisante attendue ou non, ce qui en fait une des préoccupations quotidiennes des centres de reproduction. Si l'objectif d'hyperstimulation contrôlée en FIV n'est pas atteint : ≥ 3 follicules matures le jour du déclenchement, il semble légitime de discuter l'intérêt de maintenir l'indication de FIV. Une décision doit donc être prise parmi les trois stratégies possibles : maintenir la ponction folliculaire, convertir la tentative en IIU ou annuler le cycle. En raison de l'hétérogénéité de la population prise en charge en PMA, il n'existe pas une seule et meilleure approche quant à la gestion de ces « mauvaises répondeuses » et malgré les progrès de l'AMP et les nombreux protocoles de stimulation envisagés ces dernières années, aucun n'a révolutionné leur prise charge [26]. Ces situations représentent en effet une importante problématique en fécondation in vitro.

II-5 a) Conversion du cycle en insémination intra-utérine (IIU).

Quand elle est envisageable, l'insémination intra-utérine (IIU) est une méthode peu invasive là où la poursuite de la FIV devient discutable en terme de probabilité d'accouchement, de risques iatrogènes et de coût. Deux follicules matures au maximum sont présents, ce qui limite le risque de grossesse multiple. L'IIU est donc proposée au couple si :

- au moins une trompe est perméable
- le test de migration survie (TMS) est compatible avec cette technique : résultat au moins supérieur à un million de spermatozoïdes mobiles inséminables avec la possibilité de réaliser un double recueil si nécessaire.

II-5 b) Maintien de la ponction folliculaire en vue d'une fécondation in vitro (FIV).

La poursuite de la FIV reste une alternative possible surtout chez la femme de moins de 35 ans. Cette option s'adresse le plus souvent aux couples pour qui l'IIU n'est pas envisageable : obstruction tubaire bilatérale et/ou TMS très altéré mais chez qui l'annulation ne semble pas adaptée : femme jeune notamment. Ce choix se fait toujours après information du couple sur la balance bénéfice/risque et concertation de l'équipe autour des éléments du dossier. Il est certain que les différentes politiques des systèmes de santé à travers le monde influencent souvent ce choix et entraînent des disparités dans la littérature actuelle.

II-5 c) Annulation du cycle.

Une réponse insuffisante peut mener jusqu'à l'annulation de la tentative, évaluée pour ce motif à 12,6% des cycles par F.Lamazou et al en 2012 [27], ce qui est source de frustration et de déception à la fois pour l'équipe médicale et le couple. Mais face à une obstruction tubaire bilatérale, un âge avancé et des facteurs spermatiques incompatibles avec une IIU, l'annulation de la tentative est parfois le choix le plus compatible avec la balance bénéfice/risque même si le pronostic de grossesse est souvent sombre. Prévenir le couple au préalable de cette possibilité semble important de façon à minimiser le sentiment d'abandon et éviter une trop grande déception.

II-6) Justification de l'étude.

Pendant les trois années étudiées, nos équipes ont décidé de la conduite à tenir pour chacun des cycles avec réponse ovarienne insuffisante : présence d'un ou deux follicules matures dont le diamètre était $\geq 16\text{mm}$ le jour du déclenchement. Les éléments déterminants ce choix étaient : le rang de la tentative, l'âge de la patiente, les paramètres spermatique et tubaire du couple rendant acceptable ou non l'option de l'IU, ainsi que la probabilité résiduelle de grossesse spontanée [28], Nous avons donc voulu comparer les issues de ces différentes tentatives en terme de grossesses biochimiques, cliniques et naissances vivantes de façon à améliorer notre pratique quotidienne. L'objectif était de pouvoir justifier une future stratégie auprès des couples que nous serons amenés à suivre et ainsi leur conseiller la meilleure alternative [29].

III- MATERIELS ET METHODES

III-1) Schéma de l'étude :

Cette étude observationnelle comparative, multi-centrique et rétrospective a été menée de janvier 2010 à décembre 2012 au sein des unités spécialisées en Médecine et Biologie de la Reproduction de deux Centres Hospitaliers Universitaires (CHU) français à Nice : CHU Hôpital Archet 2, Centre de Reproduction, Pr André Bongain et Toulouse : CHU Hôpital Paule de Viguier, Médecine de la Reproduction, Pr Jean Parinaud. Sur cette période de trois ans, 2017 cycles et 2759 cycles en vue d'une FIV ont respectivement été initiés, soit un total de 4776 cycles. Parmi eux 278, soit 5,8% ont été compliqués d'une réponse ovarienne insuffisante avec moins de trois follicules matures le jour du déclenchement.

III-2) Objectifs principaux et secondaires :

Notre objectif principal initial était de comparer les taux de naissances vivantes : « baby take home rate » selon chaque stratégie de prise en charge : maintien de la FIV, conversion en IIU et annulation de la tentative.

Nos objectifs secondaires étaient de comparer selon les mêmes modalités, les taux de grossesses biochimiques : β HCG positives (> 5 UI/mL), et les taux de grossesses cliniques : sac gestationnel intra-utérin avec un embryon dont l'activité cardiaque était visible à l'échographie.

III-3) Critères d'inclusion et d'exclusion :

Un recueil exhaustif de l'ensemble des cycles compliqués d'une réponse ovarienne insuffisante a été réalisé, indépendamment des paramètres spermatiques et tubaires. L'ensemble des données a été stockée puis extrait de façon rétrospective par des logiciels informatiques spécialisés dans chacun des deux centres : *Medifirst*® à Nice et *Gynélog*® à Toulouse. Le critère principal était la présence de moins de trois follicules matures en échographie le jour du déclenchement. On définissait un follicule comme étant mature lorsque son diamètre était ≥ 16 mm. Les patientes concernées répondaient aux critères de Bologne [6] (Tableau 1) elles étaient donc qualifiées, selon ce consensus, de « mauvaises répondeuses attendues » ou « avérées ». Ont été exclus de l'étude les cycles au cours desquels aucun follicule mature n'a pu être obtenu et les patientes présentant un syndrome des ovaires micro-polykystiques. L'absence de recrutement folliculaire a systématiquement conduit à une annulation de la tentative et représentait 35 cycles sur la période étudiée. Au total, 243 cycles ont été analysés pour l'inclusion.

III-4) Protocoles de stimulation :

Les protocoles de stimulation ovarienne étaient standardisés et ont été effectués dans l'objectif de réaliser une FIV.

III-4 a) Protocole agoniste :

Il s'agissait d'un protocole agoniste dit « long »: l'axe hypothalamo-hypophysaire de la patiente était d'abord bloqué par l'utilisation d'agonistes de la GnRH (Décapeptyl® 0,1mg ou forme retard 3 mg, Ipsen Pharma ou Synarel® Pfizer).

Une fois la désensibilisation pituitaire obtenue, la stimulation ovarienne par injections de gonadotrophines était débutée en parallèle du blocage hypophysaire jusqu'au déclenchement de l'ovulation (Figure 8).

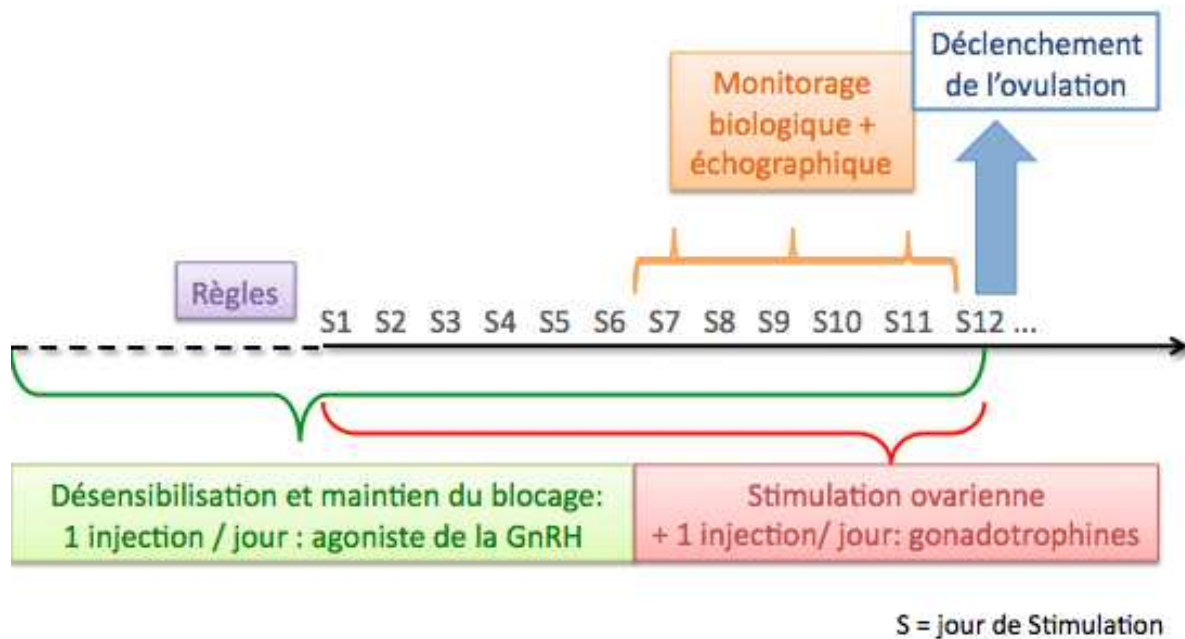


Figure 8 : Protocole de stimulation en FIV avec agoniste de la GnRH .

III-4 b) Protocole antagoniste :

Dans les autres cas, il s'agissait d'un protocole antagoniste au cours duquel la stimulation ovarienne par gonadotrophines débutait dès J2, le plus souvent après un prétraitement par oestrogènes per os en fin de phase lutéale du cycle précédent (Provamès® 2mg Sanofi-Aventis). Un antagoniste de la GnRH (Orgalutran® 0,25mg Organon, Cétrotide® 0,25mg Serono) était administré dès qu'une suppression pituitaire était indiquée en raison du risque d'ovulation spontanée (présence d'un follicule ≥ 14 mm en échographie et/ou $E2 \geq 400$ pg/mL) avant le déclenchement (Figure 9).

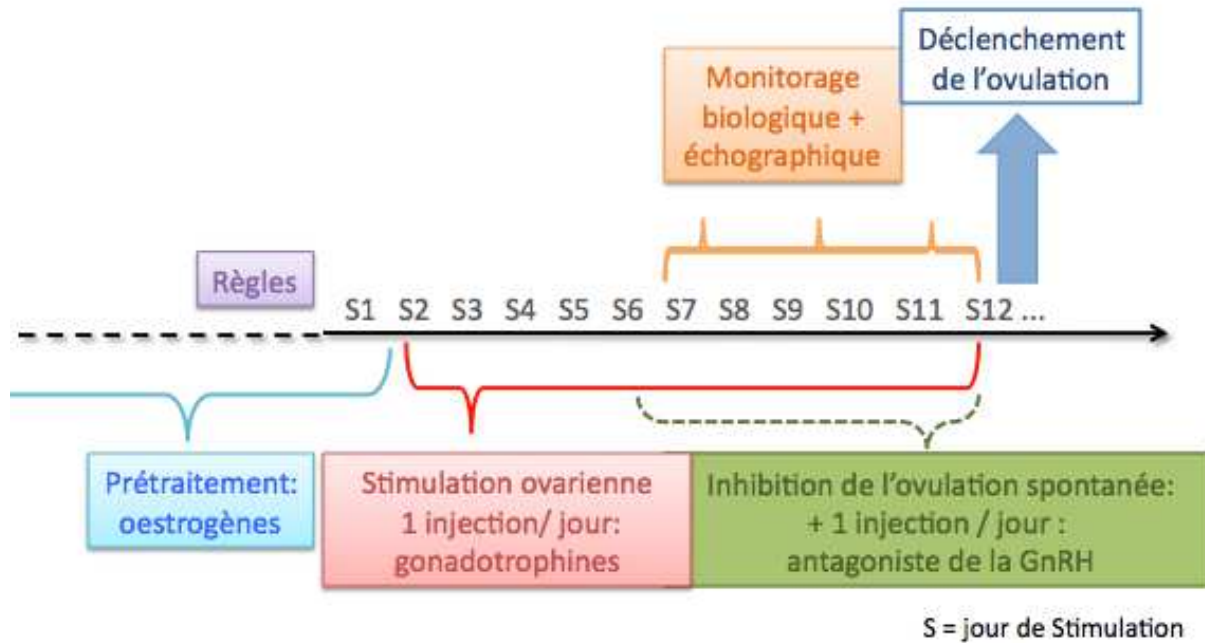


Figure 9 : Protocole de stimulation en FIV avec antagonistes de la GnRH.

III-4 c) Monitoring et stimulation ovarienne :

Des posologies de gonadotrophines allant jusqu'à 375 UI par jour ont été utilisées. La dose et le protocole les plus appropriés ont été établis par les équipes selon l'âge, la réserve ovarienne et/ou les réponses précédentes. Les molécules utilisées étaient les suivantes :

- FSH recombinante (Gonal-F® Merck Serono, Purégon® Organon)
- FSH+LH recombinantes (Pergovéris® Merck Serono)
- FSH+LH d'origine humaine : HMG (Ménopur® Ferring).

La stimulation ovarienne était monitorée par contrôles échographiques et biologiques (LH, E2, progestérone) réguliers dès le 6^{ème} jour de gonadotrophines de façon à ajuster les traitements selon la réponse.

III-4 d) Issue de la stimulation :

Dans notre étude, en fin de la stimulation, le nombre de follicules matures $\geq 16\text{mm}$ n'était que d'un ou deux. Une réflexion autour de chaque cas a permis à l'équipe d'évaluer individuellement la balance bénéfice/risque et de choisir entre le maintien de la ponction ovocytaire, la conversion en IIU ou l'annulation du cycle. Il s'agissait d'une décision difficile prise en collaboration avec le couple. Si la tentative était annulée, les traitements s'arrêtaient là, dans les autres cas : l'ovulation était déclenchée par HCG recombinante (Ovitrelle® Merck Serono) dès le nombre maximal de follicule(s) mature(s) atteint.

- Maintien de la ponction folliculaire :

Pour les patientes maintenues en FIV, la ponction ovocytaire sous contrôle échographique par voie endo-vaginale avait lieu 36h après le déclenchement sous anesthésie locale ou générale (figure 10). Un traitement par progestérone micronisée par voie vaginale était initié le jour même pour soutenir la phase lutéale (15 jours) et continué jusqu'à l'échographie du premier trimestre en cas de grossesse. Si des embryons étaient obtenus à partir des ovocytes prélevés (FIV +/- ICSI), ils étaient transférés in utéro entre J2 et J3 à l'aide d'un cathéter (Iventcath® Frydman® CDD).

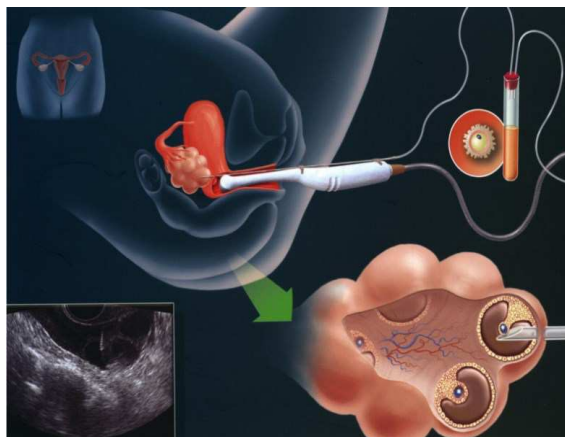


Figure 10 : La ponction folliculaire écho-guidée. (source : Dr J.Herrero)

- Conversion en insémination :

En cas de conversion, l'insémination intra-utérine était pratiquée 36h après le déclenchement à l'aide d'un cathéter ultra-souple (Inventcath® CDD) ou plus rigide (Frydman® CDD). Le sperme avait préalablement été préparé par une technique de centrifugation sur gradients de colloïdes et migration. Un soutien de la phase lutéale était réalisé soit par deux injections d'HCG 1500, soit par ovules de progestérone micronisée (figure 4).

Un test de grossesse était réalisé 14 jours après l'insémination intra-utérine ou le transfert embryonnaire. En cas de positivité, une échographie endo-vaginale était programmée et venait confirmer ou non le caractère évolutif de la grossesse trois semaines après le test de grossesse.

- Annulation de la tentative :

Une annulation du cycle se soldait par l'arrêt des traitements après avoir informé le couple sur les faibles chances de grossesse spontanée.

III-5) Paramètres et valeurs retenus et évalués au cours de l'étude :

Les caractéristiques démographiques des couples concernés ont été comparées, nous avons recensé les données suivantes :

III-5 a) Antécédents, clinique et bilan de base du couple :

- Rang de la tentative de stimulation
- Age de la patiente

- Durée des cycles naturels : normaux (27 à 35 jours), ou raccourcis : ≤ 26 jours.
- Bilan hormonal de base : FSH, LH , E2 et AMH : il a été réalisé entre J2 et J4 d'un cycle spontané dans l'année précédant la tentative. Un dosage de la FSH, LH et estradiolémie a été pratiqué par le laboratoire du CHU dont dépendait la patiente. L'AMH a également été mesurée au CHU, à n'importe quel moment du cycle, à l'aide du même kit dans les deux centres : Beckman Coulter ELISA AMH gen II.
- Compte des follicules antraux (CFA) : il a été réalisé le même jour par un échographiste entraîné selon les dernières recommandations [19]. Les appareils d'échographie utilisés étaient des Voluson® à Nice et des Hitaschi® pour Toulouse.
- Hystérosalpingographie : elle permettait d'évaluer la perméabilité tubaire. L'examen était pratiqué en 1^{ère} partie de cycle par un radiologue expérimenté en consultation de ville après une antibioprophylaxie monodose par macrolide (azithromycine) et s'être assuré de la négativité des β HCG. L'absence de passage tubaire et de brassage péritonéal satisfaisant traduisait une obstruction tubaire uni ou bilatérale, proximale ou distale. Cette information pouvait également être recueillie suite à une épreuve au bleu de méthylène lors d'une exploration coelioscopique pour infertilité.
- Spermogramme et TMS : ils étaient systématiquement réalisés et analysés dans le laboratoire du Centre de Biologie et de Médecine de la Reproduction du CHU dont dépendait le couple. Le recueil était effectué après environ trois jours d'abstinence, et datait de moins d'un an. Le TMS permettait d'orienter initialement vers la technique d'AMP optimale, il se mesure en millions de spermatozoïdes disponibles donc inséminables.

III-5 b) Paramètres retenus au cours du cycle de stimulation:

- Durée de la stimulation : nombre de jours de stimulation par gonadotrophines.
- Dose quotidienne de gonadotrophines.
- Monitoring de la stimulation : épaisseur de l'endomètre, estradiolémie et nombre de follicules matures ($\geq 16\text{mm}$) lors du déclenchement.

III-5 c) Résultats évalués :

Le taux de naissances vivantes en bonne santé a été recensé selon la technique employée et stratifié selon le nombre de follicule(s) mature(s) lors du déclenchement. Les taux de grossesses biochimiques et cliniques ont été comparés selon les mêmes modalités. Une grossesse biochimique était définie par des βHCG sériques positives $> 5 \text{ UI/L}$ à 15 jours du transfert embryonnaire ou de l'insémination. Quant à la grossesse clinique, elle correspondait à la présence d'une grossesse intra-utérine évolutive à l'échographie vers 6 à 7 semaines d'aménorrhée avec un embryon dont l'activité cardiaque était visible au sein d'un sac gestationnel intra-utérin.

III-6) Analyses statistiques :

Le critère de jugement principal était le taux de naissances vivantes. Les taux de grossesses cliniques et biochimiques étaient des critères de jugement secondaires. Dans le groupe « FIV maintenues », les données ont été analysées par ponction folliculaire, dans le groupe « conversion en IIU », elles ont été analysées par insémination et enfin, par cycle annulé pour le dernier groupe. La répartition de la population a été considérée comme normale aux vues de l'effectif total > 30 . Les variables quantitatives ont été comparées par le test-t de Student et les variables qualitatives par le test exact de Fisher.

IV- RESULTATS

Parmi les 4776 stimulations initiées en vue d'une FIV dans les deux centres au cours de l'étude : 5,1% répondaient aux critères d'inclusion. Au total, 243 cycles au cours desquels seulement un ou deux follicules matures ont pu être obtenus ont été analysés, la ponction folliculaire a été maintenue pour 127 cycles, 82 tentatives ont été converties en IIU et 34 ont été stoppées (figure 11). En cas de maintien de la FIV, les résultats ont été évalués par cycle et non par transfert embryonnaire. Les ponctions blanches représentaient 13,3% des cycles (17/127). De même, dans 32,3% des cas le transfert n'a pas été réalisé malgré le recueil d'ovocyte(s) (41/127) car aucun embryon de qualité suffisante n'a pu être obtenu. Au total, 45% des patientes n'ont pas été transférées dans ce groupe. Par ailleurs, aucune grossesse n'est survenue suite à une annulation de tentative, il n'est donc pas paru pertinent d'intégrer ces données à l'analyse statistique. Nous avons donc comparé les issues de grossesses entre FIV et IIU.

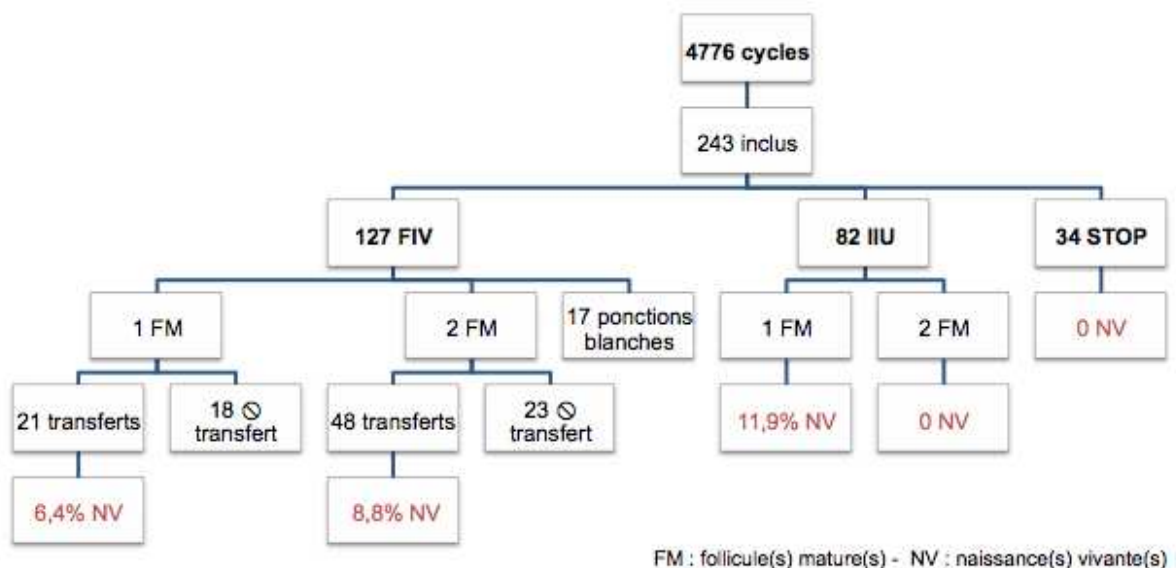


Figure 11 : Répartition des cycles inclus dans l'étude et résultats en terme de naissances vivantes.

Les caractéristiques démographiques des patientes maintenues en FIV comparées à celles converties en IIU sont représentées dans le tableau 3. En cas de recrutement monofolliculaire : 47 cycles ont été maintenus en FIV et 42 convertis en IIU, en présence de 2 follicules matures: 80 FIV et 40 IIU ont été réalisées . Au sein des deux groupes, la population était comparable en terme d'âge, de rang de la tentative, de bilan de base (CFA, FSH à J3, AMH) et de durée de la stimulation. En revanche, les patientes maintenues en FIV ont significativement plus utilisé de gonadotrophines que celles converties en IIU quand 2 follicules matures étaient obtenus (295 versus 275 UI/j ; $p=0,03$). De même, les pics d'E2 lors du déclenchement étaient significativement plus élevés dans le groupe FIV quelque soit la réponse folliculaire (579 vs 453 pg/mL ; $p=0,03$ pour 1 FM et 689 vs 545 pg/mL ; $p=0,02$ pour 2 FM).

	1 follicule mature			2 follicules matures		
	FIV	IIU	p	FIV	IIU	p
n	47	42	-	80	40	-
Age (ans)	36,6 ± 3,8*	37,6 ± 3,7	0,23	36,9 ± 3,4	36,8 ± 3,6	0,31
Rang tentative	1,89 ± 1	1,93 ± 0,9	0,87	1,8 ± 1	1,8 ± 0,8	1
CFA	6,7 ± 3,2	5,6 ± 2,6	0,09	7,6 ± 3,1	7,1 ± 2,9	0,39
AMH (ng/mL)	0,7 ± 0,5	0,6 ± 0,5	0,36	0,8 ± 0,7	0,7 ± 0,4	0,55
FSH J3 (mUI/mL)	9,3 ± 4,6	10,8 ± 6,3	0,19	9,5 ± 3,5	9,6 ± 4,9	0,92
Durée (jours)	11,3 ± 2,1	11,7 ± 1,7	0,27	10,8 ± 2,4	11 ± 1,7	0,77
Pic E2 (pg/mL)	579 ± 279	453 ± 272	0,03	689 ± 329	545 ± 245	0,02
Endomètre max (mm)	9 ± 2,1	8,9 ± 1,7	0,94	8,9 ± 2	9,1 ± 2	0,54
Gonadotrophines/j (UI/j)	303 ± 26	296 ± 28	0,25	295 ± 28	275 ± 39	0,03

*moyenne ± écart type

Tableau 3 : Caractéristiques de la population maintenue en FIV versus conversion en IIU selon la réponse folliculaire.

Les taux de grossesse et de naissances vivantes sont représentés dans le tableau 4. Ils ont été analysés en fonction de la technique utilisée (FIV ou IIU) et stratifiés selon le nombre de follicules matures lors du déclenchement. Aucune

différence statistiquement significative n'a été observée en terme de grossesses et de naissances vivantes entre le maintien de la ponction folliculaire et la conversion en IIU quand un ou deux follicules matures étaient présents au déclenchement. Cependant une tendance en faveur de la FIV semble apparaître quand 2 follicules étaient présents avec 8,8% de naissances vivantes versus 0% dans le groupe IIU ; $p=0,09$. Paradoxalement, les patientes ne présentant qu'un follicule mature avaient 1,9 fois plus de chance d'obtenir une naissance vivante par IIU que par FIV mais sans atteindre la significativité (6,4% en FIV versus 11,9% en IIU ; $p=0,46$). Aucune grossesse biochimique n'est survenue en cas de recrutement monofolliculaire.

		FIV maintenues (127)	Conversion IIU (82)	(p) Odd Ratio
1 follicule mature (89)	n	47	42	
	Grossesse biochimique	0	0	-
	Grossesses cliniques	1 2,1%	3 7,1%	0,33 OR 0,28 IC [0,005 ; 3,7]
	Naissances vivantes	3 6,4%	5 11,9%	0,46 OR 0,5 IC [0,07 ; 2,81]
2 follicules matures (120)	n	80	40	
	Grossesses biochimiques	4 5%	1 2,5%	0,66 OR 2,04 IC[0,19 ; 103,5]
	Grossesses cliniques	3 3,8%	3 7,5%	0,39 OR 0,48 IC[0,06 ; 3,78]
	Naissances vivantes	7 8,8%	0	0,09 OR ∞

Tableau 4: Issues de grossesse en cas de maintien de la FIV et de conversion en IIU et selon la réponse folliculaire.

V- DISCUSSION

A travers cette étude multicentrique, nous avons voulu évaluer les différentes alternatives face à une réponse ovarienne insuffisante lors d'une stimulation en vue de réaliser une FIV. En effet, la décision de maintenir ou d'annuler une ponction ovocytaire chez une « mauvaise répondeuse » reste difficile à prendre, d'autant plus que la littérature actuelle est divergente. Le seuil de 3 follicules matures $\geq 16\text{mm}$ a été retenu. Au dessous de cette limite, la poursuite de la FIV devient discutable en France. Les taux de naissances vivantes quand seulement un ou deux ovocytes sont recueillis sont en effet faibles, même chez la femme jeune [30] (Tableau 5).

nombre ovocyte(s) recueilli(s)	18-34 ans	35-37 ans	38-39 ans	≥ 40 ans
1	7%	6%	4%	2%
2	16%	14%	9%	5%
3	22%	19%	13%	7%

Tableau 5 : Taux de naissances vivantes selon l'âge et nombre d'ovocytes recueillis (Sunkara et al 2011)

La conversion en IIU chez les « mauvaises répondeuses » est souvent considérée comme une option valable quand au moins une trompe est perméable et que les paramètres spermatiques sont compatibles. Fréour et al (tableau 6) ont ainsi comparé les deux techniques (47 conversions en IIU et 44 FIV) et ont obtenu des résultats en faveur de l'insémination en terme de taux de grossesse et non de naissances vivantes [31].

Cependant, plusieurs auteurs semblent conclure à de meilleurs résultats en FIV qu'en IIU. Ainsi, Nicopoullos et al (tableau 6) en comparant maintien de la FIV (n=807), conversion en IIU (n=248) et abandon de la tentative (n=259), ont montré que chez des patientes ne présentant que deux follicules matures en fin de stimulation, la conversion en IIU n'offrait que 1,6% de chances de naissances vivantes là où ce taux s'élevait à 7,6% chez les patientes ayant bénéficié de la ponction folliculaire ($p<0,01$). Mais aucun résultat n'était significatif en cas de recrutement monofolliculaire [32]. De même, selon les auteurs, l'annulation d'un cycle et la mise en place d'une nouvelle tentative n'offraient pas plus de chance qu'une ponction. Les patientes maintenues en FIV avaient de moins bons facteurs pronostics que les autres dans cette étude, ce qui renforçait la position de la ponction comparée à l'IIU et à l'abandon. Ce n'était pas le cas dans notre étude : les deux groupes étaient comparables en terme de bilan de base et les pics d'E2 étaient significativement plus élevés dans le groupe FIV et donc de meilleur pronostic. A travers une autre analyse rétrospective de design similaire à la notre, Norian et al (tableau 6) ont obtenu des taux de naissances vivantes significativement supérieurs après ponction FIV quand 3 ou 4 follicules $\geq 14\text{mm}$ étaient présents. En revanche aucune naissance n'avait été obtenue en cas de recrutement monofolliculaire et les résultats n'étaient pas significatifs en présence de 2 follicules matures [33]. Récemment, une autre étude a également montré la supériorité du maintien de la FIV quand deux follicules matures étaient présents lors du déclenchement. Selon Reichmann et al (tableau 6), les couples avaient en effet 2,9 fois plus de chances d'obtenir une naissance vivante après ponction qu'après insémination ($p=0,03$). Ici aussi, les résultats n'étaient en revanche pas significatifs en cas de recrutement monofolliculaire malgré des effectifs importants (104 FIV et 267 IIU pour 1 FM) [34].

Ces études sont toutes rétrospectives et les données recueillies peuvent remonter jusqu'en 1998 (Nicolopoulos et al [32]). Les techniques d'AMP, les protocoles de stimulation et les moyens d'évaluation de la réserve ovarienne se sont considérablement améliorés ces dernières années ce qui rend difficile la comparaison entre FIV et IIU sur des périodes aussi longues.

			Taux de naissances vivantes				
			1 FM ²		2 FM		
			FIV	IIU	FIV	IIU	p
Norian 2010 USA	2004-2008 ¹	167 FIV 269 IIU	0	0	6%	2%	0,62
Nicolopoulos 2011 UK	1998-2009	807 FIV 248 IIU	NS		7,6%	1,6%	<0,01
Reichmann 2013 USA	2004-2011	624 FIV 474 IIU	NS		8,7%	3,4%	<0,03
Nice/Toulouse 2013 France	2010-2013	127 FIV 82 IIU	NS		8,8%	0%	0,09
Fréour 2010 France	2007	44 FIV 47 IIU	Taux de grossesse 7% FIV 30% IIU				

¹ période d'analyse de l'étude ² FM = follicule(s) mature(s) ³ NS = non significatif

Tableau 6 : Revue de la littérature : conversion FIV en IIU en présence d'un ou deux follicule(s) mature(s).

Ainsi, la littérature actuelle met l'accent sur les très faibles chances d'accouchement chez les patientes répondant aux critères de Bologne et ce même malgré une stimulation « intensive » [3].

Il ressort qu'en cas de recrutement monofolliculaire, les études disponibles ne montrent pas de bénéfice en faveur d'une technique particulière. Ceci tend à promouvoir l'insémination, quand elle est réalisable, en raison du coût et du risque iatrogène moindre. La discussion pourrait même s'élargir en proposant de

systématiquement réaliser une insémination en cas de ponction blanche (pas d'ovocyte recueilli à la ponction folliculaire) ou quand l'annulation de la tentative est d'emblée envisagée, même si les paramètres spermatiques et tubaires sont défavorables. Ceci permettrait d'amoindrir la déception du couple et laisserait peut-être plus de chances à la survenue d'une grossesse résiduelle.

De nombreux protocoles de stimulation ont été envisagés dans le but d'améliorer la réponse ovarienne, certains proposent des prétraitements par DHEA [35], par testostérone [36] ou des cycles spontanés chez des femmes de moins de 36 ans [37]. Mais aucune de ces techniques n'a montré sa supériorité et dans certains cas, à l'issue d'un parcours d'AMP marqué par des réponses ovariennes insuffisantes répétées, le don d'ovocyte ou l'adoption restent les dernières alternatives envisageables.

Une limite importante de notre travail est son caractère rétrospectif et la non randomisation de notre intervention. Par ailleurs, les couples présentant une obstruction tubaire bilatérale (9% dans le groupe 1 follicule mature et 11% dans le groupe 2 follicules matures) ainsi que des paramètres spermatiques rendant l'IIU illusoire ont été inclus dans le groupe maintenu en FIV, ce qui a pu influencer la comparabilité des groupes et nos résultats.

Enfin, une étude prospective randomisée associée à un large effectif semble nécessaire de façon à mieux évaluer et comparer FIV et IIU face à une réponse ovarienne insuffisante. Une réponse sera en partie fournie par une étude prospective menée par le Centre de Reproduction du CHU de Toulouse (PHRC) : « AMP Age » qui vise à comparer l'efficacité des IIU et de la FIV chez les patientes de ≥ 37 ans.

VI- CONCLUSION

La réponse ovarienne insuffisante représente une importante problématique en aide médicale à la procréation. En cas de recrutement monofolliculaire et en accord avec la littérature actuelle, aucune des deux techniques entre FIV et IIU n'a démontré sa supériorité dans notre étude. Si deux follicules matures sont présents, nos résultats suggèrent que le maintien de la FIV s'associe à des taux de naissances vivantes supérieurs par rapport à l'IIU mais sans atteindre la significativité ($p=0,09$).

Dans notre situation, il semble donc plus adapté, en terme de risque et d'économie de santé, de convertir en IIU les tentatives éligibles à cette technique si un seul follicule mature est présent chez les « mauvaises répondeuses ». Une discussion au cas par cas semble indispensable si deux follicules sont recrutés.

VII- REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. CNGOF, *Recommandations pour la pratique clinique. La prise en charge du couple infertile*. J Gynecol Obstet Biol Reprod, 2010. 39 p. S1-S342.
2. Merviel, P., et al., *[What is mild stimulation?]*. Gynecol Obstet Fertil, 2012. 40(9): p. 467-71.
3. Polyzos, N.P., et al., *Live birth rates following natural cycle IVF in women with poor ovarian response according to the Bologna criteria*. Hum Reprod, 2012. 27(12): p. 3481-6.
4. Garcia, J.E., et al., *Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: phase I, 1981*. Fertil Steril, 1983. 39(2): p. 167-73.
5. Berin, I., D.E. Stein, and M.D. Keltz, *A comparison of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist and GnRH agonist flare protocols for poor responders undergoing in vitro fertilization*. Fertil Steril, 2010. 93(2): p. 360-3.
6. Ferraretti, A.P., et al., *ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria*. Hum Reprod, 2011. 26(7): p. 1616-24.
7. Gougeon, A., *[Present and future strategies for women at risk, or suffering from premature ovarian failure (POF)]*. Gynecol Obstet Fertil, 2012. 40(11): p. 679-83.
8. Broekmans, F.J., et al., *A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome*. Hum Reprod Update, 2006. 12(6): p. 685-718.

9. Christin-Maitre, S. and R. Braham, *[General mechanisms of premature ovarian failure and clinical check-up]*. Gynecol Obstet Fertil, 2008. 36(9): p. 857-61.
10. Christin-Maitre, S., et al., *[Premature ovarian failure]*. Ann Endocrinol (Paris), 2006. 67(6): p. 557-66.
11. Munster, K., L. Schmidt, and P. Helm, *Length and variation in the menstrual cycle--a cross-sectional study from a Danish county*. Br J Obstet Gynaecol, 1992. 99(5): p. 422-9.
12. Sherman, B.M., J.H. West, and S.G. Korenman, *The menopausal transition: analysis of LH, FSH, estradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women*. J Clin Endocrinol Metab, 1976. 42(4): p. 629-36.
13. Hansen, K.R., et al., *Correlation of ovarian reserve tests with histologically determined primordial follicle number*. Fertil Steril, 2011. 95(1): p. 170-5.
14. Tsepelidis, S., et al., *Stable serum levels of anti-Mullerian hormone during the menstrual cycle: a prospective study in normo-ovulatory women*. Hum Reprod, 2007. 22(7): p. 1837-40.
15. Dennis, N.A., et al., *The level of serum anti-Mullerian hormone correlates with vitamin D status in men and women but not in boys*. J Clin Endocrinol Metab, 2012. 97(7): p. 2450-5.
16. Masse, V., et al., *Normal serum concentrations of anti-Mullerian hormone in a population of fertile women in their first trimester of pregnancy*. Hum Reprod, 2011. 26(12): p. 3431-6.
17. Toner, J.P. and D.B. Seifer, *Why we may abandon basal follicle-stimulating hormone testing: a sea change in determining ovarian reserve using antimullerian hormone*. Fertil Steril, 2013. 99(7): p. 1825-30.

18. Grzegorzczuk-Martin, V., et al., *[Low circulating anti-Mullerian hormone and normal follicle stimulating hormone levels: which prognosis in an IVF program?]*. Gynecol Obstet Fertil, 2012. 40(7-8): p. 411-8.
19. Broekmans, F.J., et al., *The antral follicle count: practical recommendations for better standardization*. Fertil Steril, 2010. 94(3): p. 1044-51.
20. Broer, S.L., et al., *The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count*. Fertil Steril, 2009. 91(3): p. 705-14.
21. Mutlu, M.F., et al., *Antral follicle count determines poor ovarian response better than anti-Mullerian hormone but age is the only predictor for live birth in in vitro fertilization cycles*. J Assist Reprod Genet, 2013. 30(5): p. 657-65.
22. Gibreel, A., et al., *Ultrasound tests of ovarian reserve; a systematic review of accuracy in predicting fertility outcomes*. Hum Fertil (Camb), 2009. 12(2): p. 95-106.
23. Bancsi, L.F., et al., *Performance of basal follicle-stimulating hormone in the prediction of poor ovarian response and failure to become pregnant after in vitro fertilization: a meta-analysis*. Fertil Steril, 2003. 79(5): p. 1091-100.
24. Jayaprakasan, K., et al., *A prospective, comparative analysis of anti-Mullerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation*. Fertil Steril, 2010. 93(3): p. 855-64.
25. Lamazou, F., et al., *[Intra-uterine insemination outcomes according to the serum AMH level on day 3]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2012. 41(2): p. 122-7.

26. Pandian, Z., et al., *Interventions for 'poor responders' to controlled ovarian hyper stimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF)*. Cochrane Database Syst Rev, 2010(1): p. CD004379.
27. Lamazou, F., et al., *[Cancellation of IVF-ET cycles: poor prognosis, poor responder, or variability of the response to controlled ovarian hyperstimulation? An analysis of 142 cancellations]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2012. 41(1): p. 41-7.
28. Pouly, J.L., et al., *[Results in assisted reproductive techniques: interpretation and function]*. Gynecol Obstet Fertil, 2010. 38(9): p. 521-7.
29. Arvis, P., et al., *[Predictive models for ART]*. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2013. 42(1): p. 12-20.
30. Sunkara, S.K., et al., *Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles*. Hum Reprod, 2011. 26(7): p. 1768-74.
31. Freour, T., et al., *IVF conversion to IUI in poor responders: an observational study*. Arch Gynecol Obstet, 2010. 282(4): p. 445-9.
32. Nicopoullou, J.D. and H. Abdalla, *Poor response cycles: when should we cancel? Comparison of outcome between egg collection, intrauterine insemination conversion, and follow-up cycles after abandonment*. Fertil Steril, 2011. 95(1): p. 68-71.
33. Norian, J.M., et al., *Conversion from assisted reproductive technology to intrauterine insemination in low responders: is it advantageous?* Fertil Steril, 2010. 94(6): p. 2073-7.

34. Reichman, D.E., et al., *In vitro fertilization versus conversion to intrauterine insemination in the setting of three or fewer follicles: how should patients proceed when follicular response falls short of expectation?* Fertil Steril, 2013. 100(1): p. 94-9.
 35. Sunkara, S.K., et al., *Should androgen supplementation be used for poor ovarian response in IVF?* Hum Reprod, 2012. 27(3): p. 637-40.
 36. Gonzalez-Comadran, M., et al., *Effects of transdermal testosterone in poor responders undergoing IVF: systematic review and meta-analysis.* Reprod Biomed Online, 2012. 25(5): p. 450-9.
 37. Kadoch, I.J., S.J. Phillips, and F. Bissonnette, *Modified natural-cycle in vitro fertilization should be considered as the first approach in young poor responders.* Fertil Steril, 2011. 96(5): p. 1066-8.
-

VIII- SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.